

<https://helda.helsinki.fi>

Syöpäkivun spinaalinen hoito

Kiehelä, Lauri

2018

Kiehelä , L 2018 , ' Syöpäkivun spinaalinen hoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 17 ,
Sivut 1674-1679 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14501> >

<http://hdl.handle.net/10138/305692>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Lauri Kiehelä

Syöpä kivun spinaalinen hoito

Kipu on yleinen oire syöpää sairastavilla potilailla. Osalla potilaista kipua ei saada riittävästi lievitettyksi WHO:n porrasmallin mukaisella kipulääkityksellä, jolloin tulisi harkita kajoavia kivunhoitomenetelmiä. Opioidien antaminen spinaalisesti on osoittautunut sekä tutkimusten perusteella että käytännössä tehokkaaksi ja turvallisesti tavaksi hoitaa vaikeaa syöpäkipua, vaikka satunnaistettu tutkimusnäyttö onkin puutteellista. Omassa takautuvassa tutkimuksessamme valtaosalla potilaista kipua saatiin hyvin lievitettyksi ilman vakavia komplikaatioita. Menetelmä vaatii kuitenkin kehittämistä, jotta vaikeasta kivusta kärsivien syöpäpotilaiden elämänlaatua saataisiin paremmaksi. Lisäksi menetelmä vaatii jatkuvaa henkilökunnan koulutusta ja alueellisen valmiuden ongelmatilanteiden hoitamiseksi. Syöpäpotilaan vaikean kivun hoidosta tulisi voida herkästi konsultoida kivunhoitoon perehtynyttä anestesiologia tai palliatiivisen hoidon yksikköä oman sairaanhoitopiiriin käytännön mukaan.

Kipu on yleinen edennyttyä syöpää sairastavien oire, josta kärsii syöpähoitojen aikana jopa 55 % ja oireenmukaisen hoidon vaiheessa 67 % potilaista (1). Syöpä kivun hoidon 1980-luvulla esitelty WHO:n porrasmalli antaa perusteet syöpä kivun hyvään hoitoon, mutta malli ei ole kaikille potilaille riittävä joko puutteellisen kivunlievityksen tai opioideista aiheutuvien liiallisten haittojen takia (2). Sittemmin myös neuropaattinen kipu on tunnistettu syöpäpotilaiden ongelmaksi, ja lääkkeitä siihen on ryhdytty aktiivisesti lisäämään osaksi hoitoa. Tästä huolimatta osalla potilaista kipua ei lievitä riittävästi tavanomaisella lääkehoidolla. Tällöin tulisi harkita kajoavia menetelmiä, kuten spinaalista kivunhoitoa tai harvemmin neurokirurgisia toimenpiteitä, intratekaalista neurolyysiä tai perifeerisiä puudutuksia.

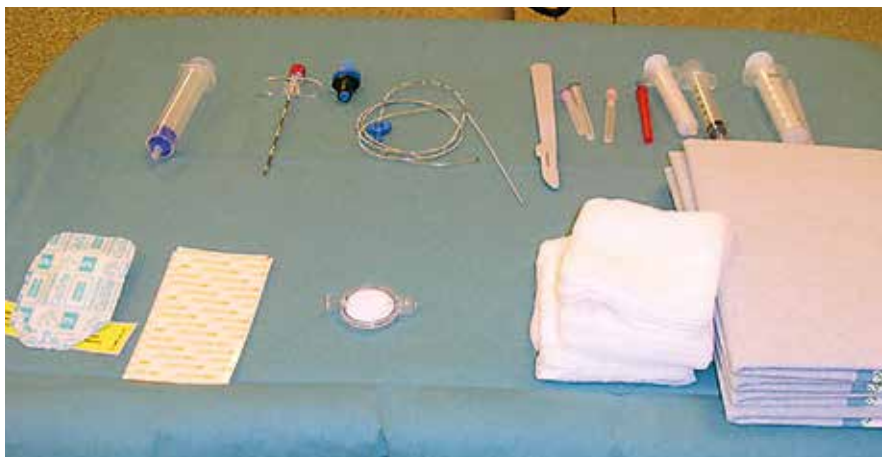
Teoreettinen perusta

Spinaalisessa kivunhoidossa on tavoitteena antaa lääkeaine sentraalisesti ohi veri-aivoesteeseen, mikä mahdollistaa pienemmät opioidien kokonaisannokset kuin systeeminen annostelu. Tällöin annoksiin liittyvien haittavaikutusten, kuten suolilaman, ajatellaan vähenevän. Opioidi annetaan suoraan lähelle selkäytimen takasarvea, joka on kivun säätelyjärjestelmän oleellinen solmukohta. Aivojen lisäksi opioidireseptore-

ja on runsaasti myös kipua aistivien hermojen päätteissä, välineuroneissa sekä kipua aivoihin välittävissä projektioneuroneissa. Tämän lisäksi opioidipeptidit toimivat serotoniinin ja noradrenaliinin ohella välittäjäaineina kipuaistimusta hillitsemissä laskeissa hermoradoissa.

Puuduteaine tehostaa kivunlievitystä, mikäli katettrin kärki on kivuliasta segmenttiä vastavalla tasolla selkärangan kanavassa. Klondiini on tavallinen lisälääke spinaalisen morfiinin ohheen, sillä sen on todettu tehostavan morfiinin tuottamaa kivunlievitystä syöpäpotilailla (3). Klondiinin sopivasta ja tehokkaasta vuorokausiannoksesta ei ole kattavaa tutkimusnäyttöä. Monesti spinaalisessa kivunhoidossa käytetään myös N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -antagonisti ketamiinia, koska sen oletetaan tehostavan kivunlievitystä ja vähentävän opioiditoleranssin kehittymistä. Näyttö perustuu lähinnä tapauselostuksiin (4).

Spinaaliseen kivunhoitoon käytettävä katetri voidaan asettaa joko epiduraalisesti tai intratekaalisesti. Lannerangan tasolle asetetusta intratekaalisesta katetrin vesiliukoinen morfiini leviää aivo-selkäydinnesteen liikkeen mukana laajalle ja saavuttaa selkäytimen takasarven lisäksi myös ylemmät keskukset aivoissa. Puuduteaineen vaikutus puolestaan jää paikalliseksi ja vaikuttaa lähinnä alaraajojen, lantion ja vatsan alueen kipuihin. Epiduraalinen katetri voidaan



KUVA 1. Toimenpiteeseen tarvittava välineistö (kuva: Soile Haakana, HYKS kipuklinikka).

asettaa ylemmistä nikamaväleistä, jolloin vaikutus kohdistuu ylempiin hermotusalueisiin ja hoitaa esimerkiksi rintakehän ja vatsan alueen kipuja. Epiduraalinen kivunhoito sopii parhaiten lyhytaikaiseen hoitoon esimerkiksi ennen leikkausta, sen jälkeen tai terminaalivaiheessa. Epiduraalisesti annettu opioidi siirtyy myös aivo-selkäydinnesteen sekaan, mutta edellyttää suurempia, noin kymmenkertaisia annoksia intratekaaliseen annosteluun verrattuna. Käytännön kokemuksen ja yhden takautuvan tutkimuksen perusteella pitkäaikaisessa käytössä epiduraalisen katetrin liikkuminen pois paikaltaan tai tukkeutuminen on todennäköisempää kuin intratekaalisen katetrin (5). Epiduraali-infuusiota ei voida toteuttaa implantoitavalla pumpulla, koska tarvittavat infuusiomäärät vaatisivat pumpun päivittäistä täyttämistä.

Tutkimusnäyttö

Komplikaatiot kuten infektiot ja spinaaliset verenvuodot ovat harvinaisia (6). Infektioiden esiintyvyys on noin 3 %, verenvuoto-ongelmat jäävät alle 1 %:iin.

Pelkkä spinaalisesti annettava opioidi ei välttämättä lievitä kipua tehokkaammin kuin parenteraalisesti annettava (7). Spinaalisesti annettavan opioidin vaikutus on kuitenkin sentraalisempi ja paikallisempi, ja lisäksi spi-

naalinen kivunhoito mahdollistaa liittännäislääkkeiden, kuten puuduteaineen, käytön.

Spinaalinen syöpäkivun hoito on myös kyseenalaistettu. Systemoidussa katsauksessa todettiin satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia olevan vähän ja niiden olevan laadultaan heikkoja (8). Katsauksen kirjoittajien mukaan laadukkaiden tutkimusten puuttuessa hoitoa ei tulisi tarjota potilaille. On esitetty myös, että syöpäkipu hoituisi yhtä hyvin oikealle segmenttitalle annetulla puuduteaineella kuin morfiinin ja puuduteaineen yhdistelmällä (9). Opioidin antaminen spinaalisesti syöpäkivun hoidossa on oman takautuvan tutkimuksemme mukaan tehokasta ja turvallista (10). Moni takautuva ja etenevä tutkimus tukee tätä näkemystä, mutta laadukkaat monikeskustutkimukset puuttuvat (11). Hoidon sokkouttaminen olisi sekä hankalaa että epäeettistä.

Harvoista intratekaalisen hoidon satunnais-tetuista tutkimuksista keskustelua on herättänyt vuonna 2002 julkaistu tutkimus, jossa verrattiin intratekaalista hoitoa tavanomaiseen hoitoon noin 200 potilaan aineistossa (12). Intratekaalisen hoidon ryhmässä havaittiin parempi kivunlievitys, merkittävästi vähemmän haittavaikutuksia ja positiivinen vaikutus elinajan odotteeseen. Tutkimusta kritisoitiin sokkouttamisen ja lumekontrollin puuttumisesta. Positiivisen näytön ja HYKS Kipuklinikan



KUVA 2. Intratekaalikatetri tunneloituna kyljelle (kuva: Soile Haakana, HYKS kipuklinikka).

omien myönteisten kokemusten perusteella hoidon tarjoamista syöpäpotilaille on jatkettu.

Vasta-aiheet ja komplikaatiot

Spinaalisen kivunhoidon vasta-aiheita ovat infektio pisto- tai tunnelointialueella, yleisinfektiot, suurentunut vuotoriski, antikoagulaatiohoito, jota ei voida tauottaa sekä kohonnut kallonsisäinen paine. Potilaan hyvin heikko kunto voi estää siirtämisen sairaalaan, jossa toimenpide tehdään. Tällaisissa tilanteissa tulisi muistaa palliatiivisen sedaation mahdollisuus.

Spinaaliseen katetriin liittyvät infektiot ovat mahdollisia, yleensä kuitenkin pinnallisia. Katetri voidaan joutua poistamaan myös pinnallisten infektioiden yhteydessä aivokalvonsisäisen tulehduksen tai epiduraalisen märkäpesäkkeen muodostumisen välttämiseksi. Epiduraalihematooma on infektion ohella pelätty komplikaatio, joka on kuitenkin harvinainen (6). Sen oireita ovat nopeasti etenevät halvausoireet ja voimakas kipua.

Granulaatiokudosta voi muodostua katetrin kärkeen molempia antamisreittejä käytettäessä, mutta tämä lienee ongelma ainoastaan, jos opioidia annetaan spinaalisesti pitkään ja suurina annoksina kroonisen kivun hoitoon. Granulooma muodostuu hiljalleen kuukausien aikana ja on riippuvainen käytetyistä opioidiannoksista (13). Granulooman oireita ovat kivun paheneminen katetrin tukkeutuessa tai hiljalleen kehittyvä uusi neurologinen oire kuten radiku-

lopatia. Durapunktiosta aiheutuvaa päänsärkyä esiintyy harvakseltaan etenkin nuoremmilla potilailla. Suurin osa komplikaatioista liittyy kuitenkin katetrin irtoamiseen tai liikkumiseen pois paikaltaan.

Historiaa ja käytäntöä

Ensimmäinen artikkeli onnistuneesta syöpäpotilaan intratekaalisesta kivunhoidosta julkaistiin vuonna 1979 (14). Kertaruiskein tehdyn tutkimuksen tulokset rohkaisivat laajempiin tutkimuksiin. Ensimmäinen implantoitu pumppu intratekaalista kivunhoitoa varten asennettiin vuonna 1981 (15). Sen jälkeen alkoi ilmestyä julkaisuja, joissa pienissä potilasaineistoissa oli saatu positiivisia tuloksia. Hiljalleen syöpäpotilaiden spinaalinen, etenkin intratekaalinen, kivunhoito on yleistynyt. Kansainvälisissä suosituksissa kroonisen kivun spinaalisesta hoidosta otetaan kantaa myös syöpäkivun hoitoon (16).

Implantoiduista pumpuista on enemmän tutkimuksia kuin kehon ulkopuolisista. Tunneloitu katetri ulkoiseen pumppuun yhdistettynä on Suomessa kuitenkin ollut vallitseva kliininen käytäntö menetelmän käyttöönotosta lähtien.

HYKS Kipuklinikassa siirrytään nykyään spinaaliseen kivunhoitoon, jos syöpäpotilas on kivulias kipulääkityksen asianmukaisesta lisäämisestä ja vaihtamisesta huolimatta tai jos potilas ei siedä systeemilääkityksen haittavaikutuksia. Ennen toimenpidettä tarkistetaan hemoglobiini- ja trombosyyttiarvot sekä tromboplastiiniaika verenvuotokomplikaatioiden välttämiseksi, mahdollisen antitromboottisen lääkityksen tauotuksen mahdollisuus ja tarvittaessa siihen liittyvät verikokeet. Myös CRP-pitoisuus tarkistetaan ennen toimenpidettä mahdollisen toimenpiteen jälkeisen infektion diagnosoinnin helpottamiseksi, sillä pitoisuus saattaa olla syövän vuoksi suurentunut.

Toimenpiteeseen tarvittava välineistö esitetään **KUVASSA 1**. Potilaalle varataan vuodeosastopaikka, ja toimenpide tehdään paikallispuudutuksessa heräämössä. Intratekaalinen katetri pistetään lumbaalisesti ja uitetaan alatorakaalitasolle alaraajapuutumisen välttämiseksi. Epiduraalinen katetri asetetaan kivuliainta segmenttiä vastaavalle tasolle. Katetri tunne-

loidaan ihon alla potilaan kylkeen tai hartiaan (**KUVA 2**), johon se kiinnitetään teippauksin, ompelemalla tai erikseen kehitetyllä kaupallisella ihonalaisella ankkurilla.

Lääkeinfuusiona käytetään morfiinin ja puuduteaineen yhdistelmää, tavallisimmin morfiinia ja bupivakaiinia. Lisälääkkeinä saatetaan käyttää klonidiinia tai ketamiinia. Spinaalisesti annettavan morfiinin annos suhteutetaan käytössä olevaan suun kautta otettavaan opioidiannokseen. Käytännössä potilaan käyttämä opioidiannos muunnetaan ensin oraaliseksi morfiiniksi, josta lasketaan intratekaalisesti (suun kautta otettavan ja intratekaalisen lääkityksen suhde 100:1) tai epiduraalisesti annettava morfiiniannos (suun kautta otettavan ja epiduraalisen lääkityksen suhde 10:1). Aiemmin kirjallisuuteen perustuneet käytössä olleet muuntosuhteet (ensin mainittu 300:1, jälkimmäinen 30:1) ovat osoittautuneet liian varovaisiksi, ja sopiva opioidiannos löytyy nykyisellä käytännöllä nopeammin (17). Toimenpidettä seuraavina päivinä sovitetaan spinaalisesti annettava lääkeannos, minkä jälkeen potilas voi kotiutua tai siirtyä jatkohoitopaikkaan. Olennaista hoidossa ovat perusteellinen potilasinformaatio sekä jatkohoitopaikan tai kotisairaalan henkilökunnan ohjaus ja koulutus.

Oma takautuva tutkimus

HYKS Kipuklinikassa tehdyn tutkimuksen aineistossa 60 potilasta hoidettiin spinaalisella kivunhoidolla viiden vuoden aikajaksolla (10). Intratekaalisia hoitoja oli 44 ja epiduraalisia 16. Hyvä kivunlievitys saavutettiin 70 %:lla potilaista intratekaaliryhmässä ja 50 %:lla epiduraaliryhmässä. Hoitoa aloitettaessa suun kautta otetut tai transdermaaliset opioidiannokset olivat varsin suuria, keskimäärin 875 mg morfiiniekvivalenttia intratekaaliryhmässä ja 731 mg epiduraaliryhmässä. Potilaista 83 % pystyi lopettamaan tai vähintään puolittamaan aiemman lääkityksensä. Lopullinen morfiinin määrä annoksen sovittamisen jälkeen oli keskimäärin 3,8 mg/vrk intratekaalisesti ja 36,2 mg/vrk epiduraalisesti.

Keskimääräinen annoksen sovittamiseen tarvittu aika oli noin seitsemän vuorokautta. Intra-

TAULUKKO. Tavallisia spinaalisessa kivunhoidossa käytettyjä lääkkeitä ja niiden aloitusannoksia.

Lääkeaine	Tavallinen aloitusannos
Morfiini	2–12 mg/vrk aiemman opioidiannoksen mukaan
Bupivakaiini	7,5–15 mg/vrk
Klonidiini	30–45 µg/vrk
S-ketamiini	5–10 mg/vrk

tekaaliryhmässä alaraajojen puutumista esiintyi 24 %:lla ja katetri liikkui pois paikaltaan seurannassa 27 %:lla potilaista. Katetrit asetettiin intratekaaliryhmässä keskimäärin 98 vuorokautta ja epiduraaliryhmässä 61 vuorokautta ennen kuolemaa. Kymmenen potilaan hoito keskeytettiin joko katetrin paikaltaan siirtymisen (seitsemän potilasta) tai infektion (kolme potilasta) takia. Kaikki infektiot olivat pinnallisia. Verenvuotokomplikaatioita ei esiintynyt.

Tutkimuksen perusteella muutettiin hoitokäytäntöjä: spinaalisesti annettavan opioidin aloitusannoksia suurennettiin ja uudet katetrinkiinnitysmenetelmät otettiin käyttöön. Tavallisia lääkkeitä ja niiden aloitusannoksia esitetään **TAULUKOSSA**.

Tulevaisuudennäkymiä

HYKS Kipuklinikan kokemuksen mukaan spinaalista kivunhoitoa hyödynnetään varsin vähän (10). Todennäköisesti nykyistä useampi syöpäpotilas hyötyisi tästä kivunhoitotekniikasta, ja hoidosta voisi olla apua jo syöpätaudin varhaisemmassakin vaiheessa. Haasteena on tunnistaa oikeat potilaat ja järjestää heille nopea ja joustava pääsy arvioitavaksi syöpäkivun invasiiviseen hoitoon perehtyneeseen yksikköön. Koulutus ja paikallisten hoitoketjujen kehittäminen ovat tässä avainasemassa.

Vaihtoehtoinen tapa antaa morfiinia intratekaalisesti ovat jaksoittaiset bolukset infuusion sijaan. Viimeaikaisten tutkimusten valossa aivo-selkäydinnesteen dynamiikka ei ole niinkään kiertävää, vaan kyse on erilaisten muiden tekijöiden (asento, hengitys, syke) määrittämästä sykkivästä, sattumanvaraisesta liikkeestä. Muutamissa pienissä tutkimuksissa on yritetty todentaa hypoteesi, jonka mukaan morfiini

Ydinasiat

- ▶ Jos tavanomainen kipulääkitys epäonnistuu, syöpäkipua voidaan hoitaa antamalla lääkkeitä spinaalisesti.
- ▶ Pitkään käytössä ollut menetelmä vaatii koulutettua henkilökuntaa ja syöpä kivun hoitoon perehtyneen yksikön.
- ▶ Menetelmä on tehokas ja turvallinen, mutta laadukas tutkimusnäyttö siitä puuttuu.

leviäisi ja tehoaisi boluksina annettuna paremmin, mutta vakuuttavaa näyttöä tästä ei ole.

Nykyiset implantoitavat laitteet, samoin kuin kehon ulkopuoliset pumputkin, mahdollistavat potilaan itse ohjaamat bolukset tasaisen infuusion lisäksi. Tämän menetelmän etuna olisi se, että potilas pystyisi monesti jättämään läpilyöntikipuun käyttämänsä suun kautta otettavat lääkkeet pois. Intratekaalinen morfiinibolus vaikuttaa tehoavan nopeammin kuin suun kautta otettu morfiini- tai oksikodoniannos (18).

Implantoituja intratekaalisia pumppuja on Suomessa käytetty enimmäkseen baklofeenin antamiseen kroonisen vaikeahoitoisen spastisuuden hoidossa. Yksittäisiä implantoituja pumppuja on ollut käytössä syöpä kivunkin hoitoon, mutta niiden kallis hinta on säilyttänyt kehon ulkopuolisten pumppujen suosion. Implantoitavan pumpun asennus vaatii kallista leikkaussaliaikaa ja toimivan seurantajärjes-

telmän pumpun täyttöjen organisoimiseksi. Yhdysvalloissa implantoidun pumpun asettaminen on arvioitu kustannusvaikuttavaksi, mikäli potilaan elinajan odote on vähintään 3–4 kuukautta (19). Tätä ei voida suoraan rinnastaa Suomen olosuhteisiin. On kuitenkin selvää, että kehon ulkopuolisen pumpun toistuvat irtoamiset tai hallitsematon kipu aiheuttavat toistuvia päivystyskäyntejä, osastohoitojaksoja sekä turhaa kärsimystä.

Lopuksi

Kaikkien syöpäpotilaita hoitavien lääkäreiden tulisi pitää mielessään spinaalisen kivunhoidon mahdollisuus hoitopaikasta riippumatta. Mikäli potilas on kivulias tai kärsii vaikeista lääkkeiden haittavaikutuksista asianmukaisesti sovitetusta kipulääkityksestä huolimatta, kipulääkärin tai anestesiologin konsultaatiolla voi olla potilaan loppuelämän kannalta suuri merkitys. On tärkeää ottaa huomioon potilas kokonaisuutena sekä arvioida kivun mekanismi ja mahdolliset kipua pahentavat tekijät, kuten ahdistuneisuus ja muut psykososiaaliset tekijät. Tarvittaessa potilaan voi ohjata syöpä kivun hoitoon perehtyneeseen yksikköön, jossa voidaan arvioida hänelle parhaiten soveltuva kivunlievitysmenetelmä. ■

LAURI KIEHELÄ, laillistettu lääkäri, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
HYKS Kipuklinikka

SIDONNAISUUDET

Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott, Medtronic)

SUMMARY

Spinal treatment of cancer pain

Pain is a common symptom in cancer patients. In some cases, traditional pain medication according the WHO ladder of pain treatment fails. In these cases, invasive analgesia should be considered. Spinal administration of opioids has been shown to be an effective and safe method of treating refractory cancer pain, but the method is lacking good-quality randomized studies. In our own retrospective study, good pain relief was achieved in the majority of patients without severe complications. Spinal analgesia needs to be further studied and developed to improve the quality of life in patients who suffer from severe cancer pain. The method requires ongoing education of personnel treating cancer patients and a regional health care system prepared to help if problems, such as spinal catheter dislocation, occur. Consultation of a unit experienced in treating severe cancer pain should be readily available.

KIRJALLISUUTTA

1. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, ym. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070–90.
2. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870–3.
3. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, ym. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391–9.
4. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.
5. Crul BJ, Delhaas EM. Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: a review of 140 cases. *Reg Anesth* 1991;16:209–13.
6. Aprili D, Bandschapp O, Rochlitz C, ym. Serious complications associated with external intrathecal catheters used in cancer pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 111:1346–55.
7. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, ym. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996; 67:443–9.
8. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, ym. The European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:1103–15.
9. Reif I, Wincent A, Stiller CO. Intrathecal analgesia by bupivacaine is not enhanced by coadministration of morphine in patients with severe cancer-related pain: a randomized double-blind cross-over study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017;55:525–32.
10. Kiehelä L, Hamunen K, Heiskanen T. Spinal analgesia for severe cancer pain: a retrospective analysis of 60 patients. *Scand J Pain* 2017;16:140–5.
11. Mastenbroek TC, Kramp-Hendriks BJ, Kallewaard JW, ym. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain. *Scand J Pain* 2017;14:39–43.
12. Smith T, Staats P, Deer T, ym. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20:4040–9.
13. Miele VJ, Price KO, Bloomfield S, ym. A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *Eur J Pain* 2006; 10:251–61.
14. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149–51.
15. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981;56:516–20.
16. Deer T, Pope J, Hayek S, ym. The polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96–32.
17. Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:36–46.
18. Brogan SE, Winter NB, Okifuji A. Prospective observational study of patient-controlled intrathecal analgesia: impact on cancer-associated symptoms, breakthrough pain control, and patient satisfaction. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:369–75.
19. Bedder MD, Burchiel K, Larson A. Cost analysis of two implantable narcotic delivery systems. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:368–73.